

Renata Jankowska, Anna Brzecka, Ewa Passowicz-Muszyńska

Z Katedry i Kliniki Chorób Płuc A M we Wrocławiu
Kierownik: Prof. dr hab. med. R. Jankowska

WYDZIELANIE HORMONU NATRIURETYCZNEGO W ZESPOLE OBTURACYJNEGO BEZDECHU ŚRÓDSENNEGO

ATRIAL NATRIURETIC EXCRETION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (OSAS).

Summary: During obstructive sleep apneas stimuli, that may increase excretion of atrial natriuretic peptide (ANP) occur. The aim of the study was the evaluation whether in patients with OSAS levels of ANP are significantly different in relation to sleep or wakefulness and in relation to disturbances of ventilation during sleep and wakefulness. The material of the study consisted of 34 patients with OSAS (age 25-65 years). There were no differences in the levels of ANP late in the evening, during sleep and early in the morning. There were 2 groups of the patients: with low (< 70 pg/ml, mean at 21 p.m. $9,7 \pm 8,7$ pg/ml, at 2 a.m. $12,5 \pm 9,3$ pg/ml, at 6 a.m. $14,4 \pm 15,1$ pg/ml) and high (> 70 pg/ml, mean at 21 p.m. $148,6 \pm 232,9$ pg/ml, at 2 a.m. $119,5 \pm 45,5$ pg/ml, at 6 a.m. $164,9 \pm 161$ pg/ml) ANP levels. As compared with patients with low ANP levels, patients with high ANP levels were older and more obese, more frequently had concomitant COPD, lower VC and FEV₁, higher daytime PaCO₂ and lower PaO₂; most of them had peripheral edema. In patients with high ANP levels there was more profound mean arterial blood desaturation during sleep apnoeas than in patients with low ANP levels (SaO₂ $75 \pm 8\%$ vs $81 \pm 4\%$, $p < 0,001$), although apnea index and mean apnea duration were similar in both groups.

Conclusions: In patients with OSAS the daytime and sleep levels of ANP are similar. High levels of ANP can be found in OSAS patients with impaired daytime ventilation and gas exchange, and profound arterial oxygen desaturation during sleep apnoeas.

Key words: atrial natriuretic peptide, obstructive sleep apnea

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2001, 69, 11-12, 644-649

Wstęp W czasie śródśennych bezdechów obturacyjnych dochodzi do zwiększonego napływu krwi żyłnej do prawego przedsionka, co prowadzi do jego rozszerzenia; występuje hipoksja i odruchowy skurcz naczyń płucnych, powodując zwiększenie obciążenia następczego prawej komory. Bodźce te mogą pobudzać wydzielanie przedsionkowego peptydu natriuretycznego (*atrial natriuretic peptide* – ANP) (2, 5, 9, 10). Opisywano zwiększone stężenie ANP w surowicy w różnych schorzeniach układu oddechowego, a zwłaszcza u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) z nadciśnieniem płucnym i przewlekłym sercem płucnym (1, 4). Celem pracy była ocena, czy u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu śródśennego (OBŚ) zwiększa się wydzielanie tego hormonu w zależności od stanu snu i czuwania lub od nasilenia zaburzeń oddechowych w czasie snu i czuwania.

Material i metody

Materiał pracy stanowiło 34 chorych z zespołem OBŚ w wieku od 25 do 65 lat (średnio 50 ± 10 lat), u których przeprowa-

dono łącznie 100 oznaczeń stężeń ANP. Krew pobierano w czasie czuwania o godzinie 21, w czasie snu nocnego o godzinie 2 i tuż po przebudzeniu o godzinie 6. (U 2 chorych ANP oznaczono jedynie dwukrotnie). Surowice przechowywano do czasu oznaczeń w temperaturze -20°C , a następnie je ekstrahowano za pomocą 1% kwasu trójfluorooctowego i 60% acetonitrylu. Stężenie ANP w surowicy oznaczano metodą radioimmunologiczną, używając zestawu firmy Peninsula Laboratories RIK -8798. Za wartość prawidłową przyjęto stężenie ANP <70 pg/ml (16). U wszystkich chorych przeprowadzono nocne badanie polisomnograficzne i analizowano częstość bezdechów śródśennych, przypadających na godzinę snu (tj. wskaźnik bezdechów, *apnoe index* – AI), czas ich trwania oraz średnie i minimalne wysycenie krwi tętniczej tlenem (SaO_2), występujące w czasie bezdechów. W czasie czuwania oznaczano wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), ciśnienie tętnicze krwi, pojemność życiową płuc (*vital capacity* – VC), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (*forced expiratory volume 1sec* – FEV_1), ciśnienie parcjalne tlenu (PaO_2) i dwutlenku węgla (PaCO_2), stężenie dwuwęglanów (HCO_3) SaO_2 i pH w arterializowanej krwi włósniczkowej.

Wyniki

U 20 chorych (grupa I) stwierdzono stężenie ANP poniżej 70 pg/ml, a u 14 (grupa II) – powyżej tej wartości. W grupie I średnie stężenie ANP wynosiło $9,7\pm 8,7$ pg/ml (o godz.21), $12,5\pm 9,3$ pg/ml (o godz.2) i $14,4\pm 15,1$ pg/ml (o godz. 6). W grupie II średnie stężenie ANP wynosiło: $148,6\pm 232,9$ pg/ml (o godz.21), $119,5\pm 45,5$ pg/ml (o godz.2) i $161,9\pm 162$ pg/ml (o godz. 6). W obu grupach nie było statystycznie istotnych różnic między średnimi stężeniami ANP przed zaśnięciem, w czasie snu i tuż po przebudzeniu.

Porównano wyniki badań klinicznych w grupie I z małym (<70 pg/ml) i w grupie II z dużym (> 70 pg/ml) stężeniem ANP (Tabela I). Chorzy z dużym stężeniem ANP byli starsi i bardziej otyli od chorych z małym stężeniem ANP; w obu grupach ciśnienie tętnicze krwi było podobne. Obrzęki podudzi występowały u 7 chorych z małym stężeniem ANP i u 12 chorych z dużym stężeniem ANP (35% vs 86%, $p<0,001$). U chorych z dużym stężeniem ANP badania spirometryczne wykazały, że VC i FEV_1 były mniejsze niż u chorych z małym stężeniem ANP. U wszystkich chorych z grupy I i u 6 chorych z grupy II wskaźnik FEV_1/VC był powyżej 85% wartości należnej. U 8 chorych z grupy II, u których występowały objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli, stosunek FEV_1/VC wynosił średnio $71\pm 7\%$ wartości należnej. W grupie II były większe niż w grupie I zaburzenia gazometryczne: większe PaCO_2 i stężenie HCO_3 , mniejsze wartości pH, PaO_2 i SaO_2 . Wyniki nocnych badań czynności oddechowej w czasie snu przedstawiono w Tabeli II. W grupie z dużym stężeniem ANP wskaźnik bezdechów był nieco mniejszy niż w grupie z małym stężeniem ANP (różnica ta jednak nie była statystycznie istotna). W obu grupach podobny był czas trwania bezdechów śródśennych. U chorych z dużym stężeniem ANP dochodziło do większej niż w grupie z małym stężeniem ANP desaturacji w czasie bezdechów śródśennych.

Tabela I. Badane parametry u chorych z małym (<70 pg/ml, n=21, grupa I) i z dużym (> 70 pg/ml, n=13, grupa II) średnim stężeniem ANP.
 Table I. Examined parameters in patients with low (<70 pg/ml, n=20, group I) and high (>70 pg/ml, n=14, groupII) serum ANP concentrations.

Badane parametry/ examined parameters	Grupa I	Grupa II	p
Wiek (lata) / Age (years)	47±9	55±10	<0,05
BMI (kg/m ²)	37±5	41±5	<0,05
RR skurczowe (mmHg)/RR systolic	154±19	153±20	n.s.
RR rozkurczowe (mmHg)/RR diastolic	94±14	98±13	n.s.
VC (mL)	4240±790	3200±970	<0,01
VC (% N)	80±14	71±20	n.s.
FEV ₁ (mL)	3500±580	2210±910	<0,01
FEV ₁ (% N)	82±15	65±23	n.s.
FEV ₁ /VC (%N)	82±13	79±13	n.s.
PaO ₂ (mm Hg)	69±5	64±8	<0,05
PaCO ₂ (mm Hg)	41±4	47±8	<0,01
HCO ₃ (mEq/l)	26±3	29±4	<0,05
pH	7,42±0,02	7,41±0,03	n.s.
SaO ₂ (%)	94±1	91±4	<0,05

N – wartość należna/ predicted value

Tabela II. Wyniki badań polisomnograficznych u chorych z małym (<70 pg/ml, n=20, grupa I) i z dużym (>70 pg/ml, n=14, grupa II) stężeniem ANP.
 Table II. The results of polysomnographic studies in patients with low (<70 pg/ml, n=20, group I) and high (>70 pg/ml, n=14, groupII) serum ANP concentrations.

	Wskaźnik bezdechów / apnoea / index	Czas bezdechu / apnoea / duration	Średnie SaO ₂ w czasie bezdechu (%) / mean SaO ₂ during apnoea	Minimalne SaO ₂ w czasie bezdechu (%) / minimal SaO ₂ during apnoea
Grupa I/Group I	54±18	25±6	82±4	66±10
Grupa II/Group II	44±20	24±6	75±8	55±10
p	n.s.	n.s.	<0,001	n.s.

Omówienie

Przeprowadzone badania wykazały, że wśród chorych z zespołem OBS nie ma istotnych różnic w stężeniach ANP w czasie snu i czuwania. Podobnie w badaniach innych autorów nie stwierdzono różnic między stężeniem ANP przed zaśnięciem, w ciągu snu nocnego i rano po przebudzeniu. (16). Badania Schafer i wsp. (19) wykazały, że stężenia ANP w czasie snu były nieznacznie wyższe niż w czasie czuwania, ale różnice te nie były statystycznie istotne. Natomiast w innych badaniach (obejmujących jednak małą liczbę chorych) stwierdzono, że w zespole

OBS wydzielanie ANP w czasie snu było zwiększone w porównaniu ze stanem czuwania (6, 8).

Zależność stężenia ANP od zaburzeń oddechowych w czasie snu potwierdzają spostrzeżenia, że stężenie ANP w czasie snu i rano po przebudzeniu zmniejsza się w czasie stosowania aparatu CPAP (*continuous positive airway pressure*), zapobiegającego występowaniu bezdechów śródsennych (7, 8). Natomiast podawanie tlenu w czasie snu chorym z zespołem OBS nie wpływa na zmiany stężenia ANP (12).

Stwierdzono, że wśród chorych z zespołem OBS można wyróżnić dwie grupy pacjentów: z małym i dużym stężeniem ANP w surowicy. Chorzy z dużym stężeniem ANP różnili się od chorych z małym stężeniem ANP większego stopnia otyłością, większym upośledzeniem rezerw wentylacyjnych płuc, większymi zaburzeniami gazometrycznymi i częstszym występowaniem objawów niewydolności prawokomorowej serca; byli też od nich starsi. U chorych z dużym stężeniem ANP dochodziło do większego niedotlenienia krwi tętniczej w czasie bezdechów śródsennych niż u chorych z małym stężeniem ANP. U chorych z zespołem OBS wielokrotnie w czasie snu występuje hipoksja pęcherzykowa i odruchowy skurcz tętnic płucnych, co wywołuje początkowo czynnościowe, a następnie utrwalone nadciśnienie płucne (3, 14, 17). U osób ze schorzeniami układu oddechowego hipoksja współistniejąca z nadciśnieniem płucnym stanowi bodziec do wydzielania ANP (1, 4, 11, 15). W analizowanym materiale u wszystkich chorych dochodziło do hipoksji pęcherzykowej i znacznego niedotlenienia krwi tętniczej w czasie snu, jednak średnie SaO_2 w czasie bezdechów śródsennych było u chorych z dużym stężeniem ANP mniejsze niż u chorych z małym stężeniem tego hormonu. Do większego niedotlenienia krwi tętniczej w czasie snu u chorych z dużym stężeniem ANP mogły się przyczyniać większe zaburzenia spirometryczne występujące w tej grupie chorych: mniejsze VC i FEV_1 i współistniejąca u większości badanych POChP. U chorych z dużym stężeniem ANP stwierdzono większego stopnia otyłość ($\text{BMI } 41 \pm 6$ vs 37 ± 5 , $p < 0,05$). Zależność stężenia ANP u chorych z zespołem OBS od nasilenia otyłości wykazały także badania innych autorów (16).

W obu grupach chorych bezdechy śródsenne mogły wywoływać nocne nadciśnienie płucne. W badanym materiale nie oceniano wprawdzie ciśnienia w tętnicy płucnej, jednak jeden z objawów utrwalonego nadciśnienia płucnego i przewlekłego serca płucnego, jakim są obrzęki podudzi, występował u prawie wszystkich chorych z dużym stężeniem ANP i tylko u około 1/3 chorych z małym stężeniem ANP. W obu grupach chorych PaO_2 w czasie czuwania było podobne, w grupie chorych z dużym stężeniem ANP PaO_2 było mniejsze i PaCO_2 było większe niż u chorych z małym stężeniem ANP. U chorych na POChP wzrost PaCO_2 powoduje zwiększenie ciśnienia w tętnicy płucnej, co jest prawdopodobnie spowodowane nasileniem przez hiperkapnię hipoksyjnego skurczu naczyń płucnych (13). Podobny mechanizm mógł powodować większe ciśnienie w tętnicy płucnej w czasie snu u chorych z zespołem OBS i dużym stężeniem ANP; w grupie tej u większości chorych współistniała POChP. Jednak u chorych, u których hipoksemia i nadciśnienie płucne były następstwem obturacji oskrzeli, a nie zespołu OBS, nie obserwowano zależności między ANP a PaCO_2 (22).

W obu grupach chorych ciśnienie tętnicze, zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe, były podobne. Podobnie w innych badaniach nie stwierdzono różnic w ciśnieniu tętniczym chorych z zespołem OBS w zależności od stężenia ANP w czasie czuwania lub w czasie snu (16). Ponieważ ANP powoduje zwiększenie natriurezy (20, 21), przypuszcza się, że zwiększone stężenie tego hormonu może zapobiegać retencji płynów w stanie hipoksji i regulować objętość krwi krążącej (1, 22). Hormon ten może nie tylko selektywnie rozszerzać naczynia płucne, ale także zapobiegać ich przebudowie, prowadzącej do utrwalonego nadciśnienia płucnego (18), dlatego przyczynia się do regulacji krążenia płucnego. Zwiększone stężenie tego hormonu, stwierdzone u niektórych chorych z zespołem OBS, zwłaszcza skrajnie otyłych, z upośledzeniem rezerw wentylacyjnych płuc i znacznym niedotlenieniem krwi tętniczej w czasie snu, może więc odgrywać korzystną rolę w zapobieganiu niektórym krążeniowym następstwom bezdechów śródsennych.

Piśmiennictwo

1. Adnot S., Chabrier P.E., Andrivet P. i wsp.: Atrial natriuretic peptide concentration and pulmonary haemodynamics in patients with pulmonary artery hypertension. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 136, 951-956.
2. Baertshi A.J., Jiao J.H., Carlson D.E. i wsp.: Neural control of ANF release in hypoxia and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* 1990, 259, 735-44.
3. Bonsignore M.R., Marrone O., Insalaco G. i wsp.: The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur. Respir. J.* 1994, 7, 766-805.
4. Burghuber O.C., Harter E., Punzengrubber C. i wsp.: Human atrial natriuretic peptide secretion in precapillary pulmonary hypertension. *Chest* 1988, 92, 31-37.
5. Edwards B.S., Zimmerman R.S., Schwab T.R. i wsp.: Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Clin. Res.* 1988, 62, 191-195.
6. Ichioka M., Hirata Y., Inase N. i wsp.: Changes of circulating atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1992, 59, 164-168.
7. Kita H., Ohi M., Chin K.: The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J. Sleep Res.* 1998, 7, 199-207.
8. Krieger J., Laks L., Wilcox I. i wsp.: Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin. Sci. (Colch.)* 1989, 77, 407-411.
9. Lawrence D.L., Skatrud J.B., Shenker Y.: Effect of hypoxia on atrial natriuretic factor and aldosterone regulation in humans. *Am. J. Physiol.* 1990, 258, 243-248.
10. Lew R.A., Baertshi A.J.: Mechanisms of hypoxia-induced atrial natriuretic factor release from rat hearts. *Am. J. Physiol.* 1989, 257, 147-156.
11. Lordick F., Hauck R.W., Senekowitsch R. i wsp.: Atrial natriuretic peptide in acute hypoxia-exposed healthy subjects and in hypoxaemic patients. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 216-221.
12. Mackay T.W., Fitzpatrick M.F., Freestone S.: Atrial natriuretic peptide levels in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1994;49, 920-921.
13. MacNee W.: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part one. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, 150, 833-852.
14. Marrone O., Bonsignore M.R., Bonsignore G.: Slow and fast changes in transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 1994, 7, 2192-2198.
15. Morice A.H., Pepke-Zaba J., Brown M.J. i wsp.: Atrial natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 1990, 3, 910-913.
16. Partinen M., Telakivi T., Kaukiainen A. i wsp.: Atrial natriuretic peptide in habitual snorers. *Ann. Med.* 1991, 23, 147-151.

Wydzielanie hormonu natriuretycznego

17. Podszus T., Mayer J., Penzel T. i wsp.: Nocturnal hemodynamics in sleep induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986, 69, 435-442.
18. Rogers T.K., Sheedy W., Waterhouse J. i wsp.: Haemodynamic effects of atrial natriuretic peptide in hypoxic chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994, 49, 233-239.
19. Schafer H., Ehlenz K., Ewig S. i wsp.: Atrial natriuretic peptide levels and pulmonary artery pressure awake, at exercise and asleep in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res.* 1999, 8, 205-210.
20. Shenker Y., Sider R.S., Ostafin E.A. i wsp.: Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and patients with edema. *J. Clin. Invest.* 1985, 76, 1684-1688.
21. Winquist R.J., Faison E.P., Nutt R.F.: Vasodilator profile of synthetic atrial natriuretic factor. *Eur. J. Pharmacol.* 1984, 102, 169-173.
22. Winter R.J.D., Davidson A.C., Treacher D. i wsp.: Atrial natriuretic peptide concentrations in hypoxic secondary pulmonary hypertension: relation to haemodynamic and blood gas variables and response to supplemental oxygen. *Thorax* 1989, 44, 58-62.

Wpłynęła: 22.06.2001 r.

Adres: Klinika Chorób Płuc AM, ul. Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław